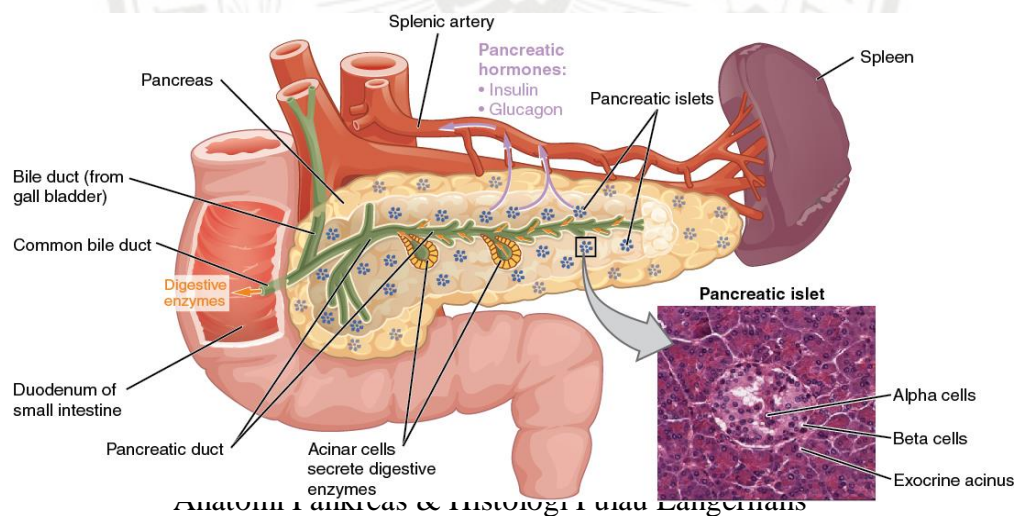


## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Anatomi dan Fisiologi Pankreas

Pankreas manusia secara anatomi letaknya menempel pada duodenum dan terdapat kurang lebih 200.000 – 1.800.000 pulau Langerhans. Dalam pulau langerhans jumlah sel beta normal pada manusia antara 60% - 80% dari populasi sel Pulau Langerhans. Pankreas berwarna putih keabuan hingga kemerahan. Organ ini merupakan kelenjar majemuk yang terdiri atas jaringan eksokrin dan jaringan endokrin. Jaringan eksokrin menghasilkan enzim-enzim pankreas seperti amylase, peptidase dan lipase, sedangkan jaringan endokrin menghasilkan hormon-hormon seperti insulin, glukagon dan somatostatin (Dolensek, Rupnik & Stozer, 2015).



Pulau Langerhans mempunyai 4 macam sel yaitu (Dolensek, Rupnik & Stozer, 2015) :

- Sel Alfa → sekresi glukagon
- Sel Beta → sekresi insulin

c. Sel Delta → sekresi somatostatin

d. Sel Pankreatik

Hubungan yang erat antar sel-sel yang ada pada pulau Langerhans menyebabkan pengaturan secara langsung sekresi hormon dari jenis hormon yang lain. Terdapat hubungan umpan balik negatif langsung antara konsentrasi gula darah dan kecepatan sekresi sel alfa, tetapi hubungan tersebut berlawanan arah dengan efek gula darah pada sel beta. Kadar gula darah akan dipertahankan pada nilai normal oleh peran antagonis hormon insulin dan glukagon, akan tetapi hormon somatostatin menghambat sekresi keduanya (Dolensek, Rupnik & Stozer, 2015).

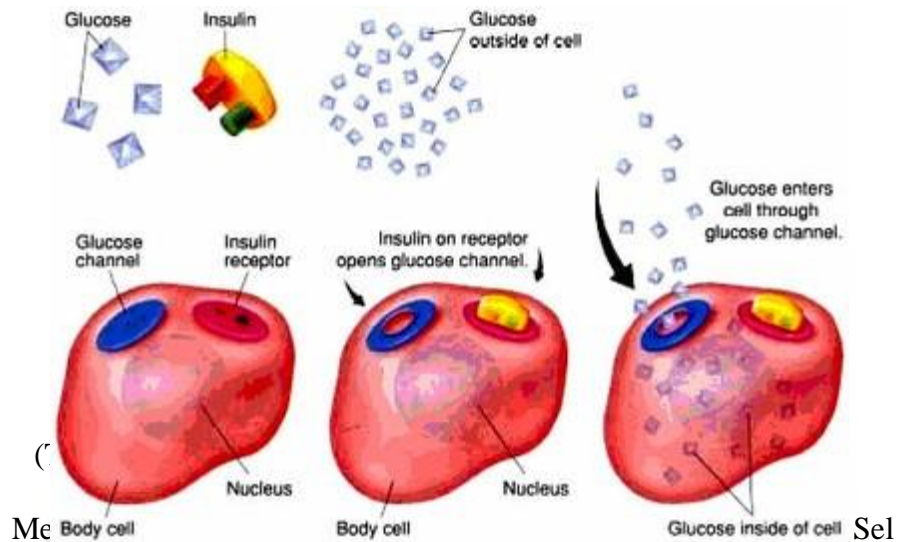
## 2.2 Insulin

Insulin (bahasa latin *insula*, “pulau”, karena diproduksi di pulau-pulau Langerhans di pankreas) adalah sebuah hormon yang terdiri dari 2 rantai polipeptida yang mengatur metabolisme karbohidrat (glukosa → glikogen). Dua rantai dihubungkan oleh ikatan disulfida pada posisi 7 dan 20 di rantai A dan posisi 7 dan 19 di rantai B (Guyton & Hall, 2012).

### 2.2.1 Fisiologi Pengaturan Sekresi Insulin

Peningkatan kadar glukosa darah dalam tubuh akan menimbulkan respons tubuh berupa peningkatan sekresi insulin. Bila sejumlah besar insulin disekresikan oleh pankreas, kecepatan pengangkutan glukosa ke sebagian besar sel akan meningkat sampai 10 kali lipat atau lebih dibandingkan dengan kecepatan tanpa adanya sekresi insulin. Sebaliknya jumlah glukosa yang dapat berdifusi ke sebagian besar sel tubuh tanpa adanya insulin, terlalu sedikit untuk menyediakan sejumlah glukosa yang dibutuhkan untuk metabolisme energi pada

keadaan normal, dengan pengecualian di sel hati dan sel otak (Guyton & Hall, 2012).



Pada kadar normal glukosa darah puasa sebesar 80-90 mg/100ml, kecepatan sekresi insulin akan sangat minimum yakni 25mg/menit/kg berat badan. Namun ketika glukosa darah tiba-tiba meningkat 2-3 kali dari kadar normal maka sekresi insulin akan meningkat yang berlangsung melalui 2 tahap (Guyton & Hall, 2012) :

1. Ketika kadar glukosa darah meningkat maka dalam waktu 3-5 menit kadar insulin plasama akan meningkat 10 kali lipat karena sekresi insulin yang sudah terbentuk lebih dahulu oleh sel-sel beta pulau langerhans. Namun, pada menit ke 5-10 kecepatan sekresi insulin mulai menurun sampai kira-kira setengah dari nilai normalnya.
2. Kira-kira 15 menit kemudian sekresi insulin mulai meningkat kembali untuk kedua kalinya yang disebabkan adanya tambahan pelepasan insulin

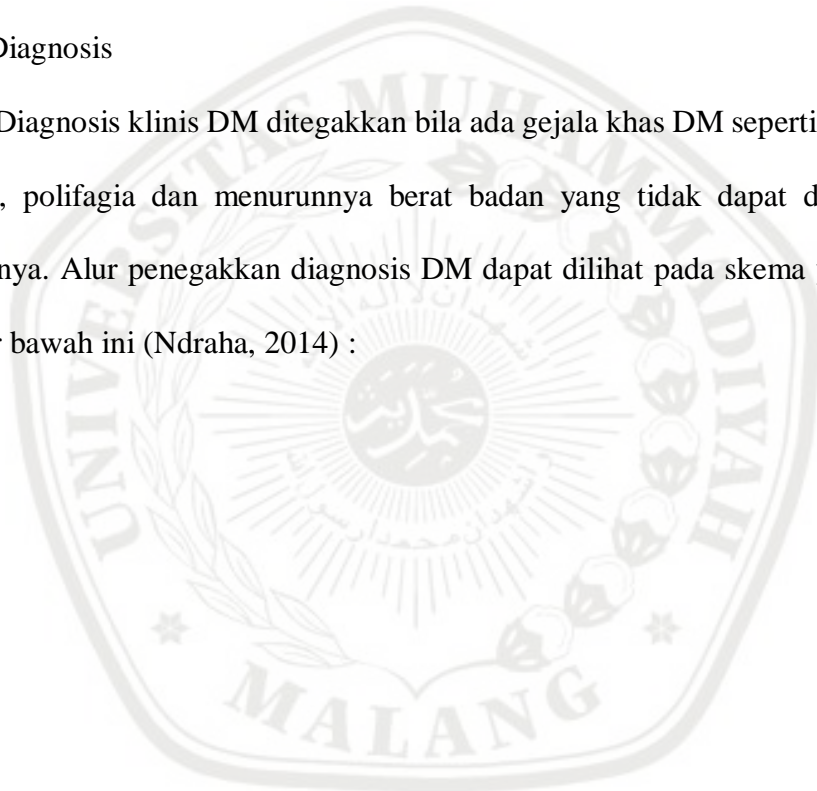
yang sudah lebih dulu terbentuk oleh adanya aktivasi beberapa sistem enzim yang mensintesis dan melepaskan insulin baru dari sel beta.

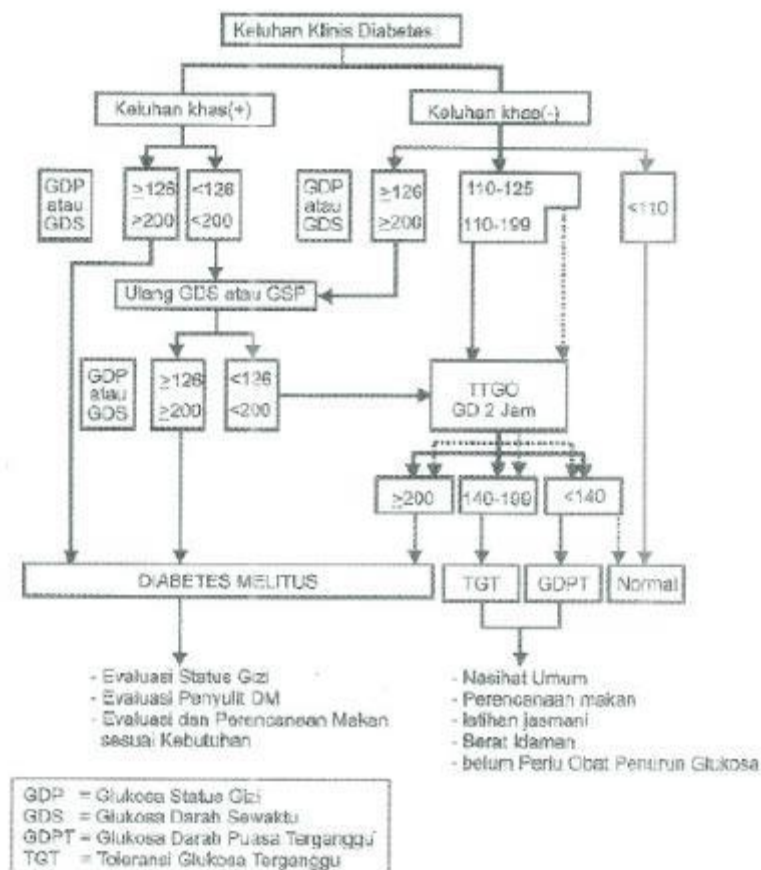
### 2.3 Tinjauan Umum DM

DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (*American Diabetes Association*, 2013).

#### 2.3.1 Diagnosis

Diagnosis klinis DM ditegakkan bila ada gejala khas DM seperti poliuria, polidipsia, polifagia dan menurunnya berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Alur penegakkan diagnosis DM dapat dilihat pada skema yang ada di gambar bawah ini (Ndraha, 2014) :





(Ndraha, 2014)

Gambar 2.3  
Langkah Diagnostik DM dan Gangguan Toleransi Glukosa

### 2.3.2 Klasifikasi

Klasifikasi etiologis DM menurut *American Diabetes Association* 2013

(ADA 2013) :



Tabel 1.1 Klasifikasi Diabetes Menurut *American Diabetes Association*

No.	Klasifikasi Diabetes	Etiologi
1.	DM tipe 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adanya destruksi sel beta pankreas karena autoimun.</li> <li>• Menentukan sekresi insulin sedikit atau tidak sama sekali dapat menggunakan level protein c-peptida yang jumlahnya sedikit atau tidak terdeteksi sama sekali.</li> <li>• Manifestasi klinik pertama dari DM tipe 1 adalah ketoasidosis.</li> </ul>
2.	DM tipe 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terjadi hiperinsulinemia yang merupakan menurunnya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati.</li> <li>• Sel beta pankreas mengalami desensitisasi terhadap adanya glukosa.</li> <li>• Onset DM tipe 2 terjadi perlahan-lahan sehingga gejalanya asimtomatik dan biasanya terdiagnosis setelah terjadi komplikasi.</li> </ul>

No.	Klasifikasi Diabetes	Etiologi
3.	DM tipe lain	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defek genetik fungsi sel beta</li> <li>• Defek genetik kerja insulin</li> <li>• Penyakit eksokrin pankreas</li> <li>• Penyakit metabolik endokrin lain</li> <li>• Iatrogenik</li> <li>• Infeksi virus</li> <li>• Penyakit autoimun</li> <li>• Kelainan genetik lain</li> </ul>
4.	DM gestasional	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terjadi selama masa kehamilan dimana intoleransi glukosa didapati pertama kali pada masa kehamilan (Trimester 2 &amp; 3).</li> <li>• Meningkatnya komplikasi perinatal.</li> <li>• Memiliki resiko lebih besar untuk menderita DM yang menetap dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan.</li> </ul>

(American Diabetes Association, 2013)

### 2.3.3 Patofisiologi DM

#### a. DM Tipe 1

DM tipe 1 atau biasa disebut dengan diabetes melitus yang tergantung insulin (IDDM). Pada IDDM terdapat kekurangan insulin absolut sehingga pada pasien IDDM membutuhkan suplai insulin dari luar. Keadaan ini disebabkan karena sel beta pankreas

mengalami lesi akibat dari mekanisme autoimun, yang pada keadaan tertentu dipicu oleh infeksi virus. Pulau pankreas diinfiltrasi oleh limfosit T dan ditemukan autoantibodi terhadap jaringan pulau yaitu ICCA (*Islet Cell Cytoplasmic Antibodies*) dan autoantibodi insulin (IAA). ICCA pada beberapa kasus dapat dideteksi selama bertahun-tahun sebelum onset penyakit. Ketika sel beta mati, maka ICCA akan menghilang kembali. Sekitar 80% pasien membentuk antibodi terhadap glutamat dekarboksilase yang diekspresikan di sel beta. IDDM lebih sering terjadi pada pembawa antigen HLA tertentu (HLA-DR3 dan HLA-DR4), hal ini menunjukkan terdapat faktor predisposisi genetik (Silbernagl dan Lang, 2014).

b. DM Tipe 2

DM tipe 2 atau bisa disebut juga dengan diabetes melitus yang tidak tergantung insulin (NIDDM). NIDDM merupakan diabetes yang paling sering terjadi dan terdapat defisiensi insulin relatif. Pelepasan insulin dapat normal atau bahkan biasanya meningkat, tetapi organ target memiliki sensitivitas yang berkurang terhadap insulin (Silbernagl dan Lang, 2014).

Pasien NIDDM biasanya memiliki berat badan berlebih yang terjadi karena disposisi genetik, asupan makanan yang terlalu banyak dan aktivitas fisik yang terlalu sedikit. Ketidakseimbangan tersebut meningkatkan konsentrasi asam lemak di dalam darah yang selanjutnya akan menurunkan penggunaan glukosa di otot dan jaringan lemak. Akibatnya, akan terjadi resistensi insulin yang



memaksa untuk meningkatkan pelepasan insulin. Karena menurunnya regulasi pada reseptor, resistensi insulin akan semakin meningkat. Sehingga, obesitas merupakan pemicu yang penting namun bukan satu-satunya penyebab NIDDM, karena faktor disposisi genetik merupakan faktor yang lebih penting. Seringnya pelepasan insulin yang tidak pernah normal, maka beberapa gen telah diidentifikasi sebagai gen yang meningkatkan terjadinya obesitas dan NIDDM. Diantara beberapa faktor tersebut, kelainan genetik pada protein yang memisahkan rangkaian di mitokondria membatasi penggunaan substrat. Oleh karena itu, jika faktor disposisi genetiknya kuat maka resiko mengalami NIDDM dapat terjadi pada usia muda (Silbernagl dan Lang, 2014).

Adanya penurunan sensitivitas terhadap insulin mempengaruhi efek insulin pada metabolisme glukosa, sedangkan pengaruhnya pada metabolisme lemak dan protein tetap dipertahankan dengan baik. Jadi NIDDM lebih cenderung menyebabkan hiperglikemia berat tanpa disertai metabolisme lemak. Defisiensi insulin relatif juga dapat disebabkan oleh autoantibodi terhadap reseptor insulin atau transmisi intrasel. Tanpa adanya disposisi genetik, diabetes dapat terjadi pada perjalanan penyakit lain, seperti pankreatitis dengan kerusakan sel beta atau kerusakan toksik pada sel beta. DM ditingkatkan oleh peningkatan pelepasan hormon antagonis, diantaranya somatotropin, glukokortikoid, epinefrin, progestogen dan koriomamotropin,

ACTH, hormon tiroid dan glukagon. Infeksi yang cukup berat dapat meningkatkan pelepasan beberapa hormon yang telah disebutkan diatas sehingga meningkatkan manifestasi DM. Somatostatinoma dapat menyebabkan diabetes karena somatostatin yang disekresikan dapat menghambat pelepasan insulin (Silbernagl dan Lang, 2014).

c. Diabetes Tipe Lain

Berdasarkan *American Diabetes Association* (2013) yang menyatakan bahwa diabetes dapat berkembang menjadi diabetes sekunder yang disebabkan oleh beberapa hal seperti diabetes yang disebabkan karena neoplasma, penyakit pankreas, penyakit yang berhubungan dengan sistem endokrin ataupun konsumsi obat-obatan tertentu. Selain itu, kegagalan sistem endokrin dalam tubuh yang mempengaruhi produksi hormon *counterregulatory* seperti *Acromegaly*, *Cushing's syndrome*, dan *Hyperthyroidism* dapat berkembang menjadi diabetes sekunder. Tidak hanya itu saja, namun beberapa penyebab lain seperti sindroma genetik lain yang diantaranya adalah sindroma *Down*, *Klinefelter*, *Turner*, *Huntington*, *Chorea*, *Prader Willi* juga dapat berkembang menjadi diabetes sekunder atau termasuk diabetes tipe lain (*American Diabetes Association*, 2013).

d. Diabetes Gestasional

1. Peranan Unit Feto-Plasenta

Diabetes gestasional disebabkan adanya peningkatan resistensi insulin dan penurunan sensitivitas insulin selama

kehamilan yang merupakan efek dari meningkatnya hormon yang dihasilkan selama kehamilan, seperti estrogen, progesteron, kortisol dan laktogen dalam sirkulasi maternal. Sehingga semakin meningkatnya usia kehamilan, resistensi insulin semakin besar. Plasenta mensintesa progesteron dan pregnenolone. Progesteron sebagai sumber pembentukan kortisol dan kortikosteron di kelenjar adrenal janin. Peningkatan kortisol selama kehamilan normal menyebabkan penurunan toleransi glukosa. Sedangkan pregnenolone ini merupakan sumber pembentuk estrogen, dimana hormone ini mempengaruhi fungsi sel  $\beta$  pankreas. Selain estrogen dan progesterone, *Human placental lactogen* (hPL) merupakan produk dari gen hPL-A dan hPL-B yang disekresikan ke sirkulasi maternal dan janin. Hormon hPL ini akan terpengaruh oleh kadar glukosa dan akan meningkat 10x lipat, yang menandakan kondisi hipoglikemia. Hormon ini menstimulasi lipolisis, yang menyebabkan tingginya kadar asam lemak dalam sirkulasi, ditujukan untuk membentuk glukosa yang dibutuhkan oleh janin. Asam lemak ini berfungsi antagonis dengan fungsi insulin, sehingga terjadi hambatan penyimpanan glukosa dalam sel (Kaaja dan Ronnema, 2009).

## 2. Peranan Jaringan Adipose

Adipositokin, yang merupakan produk dari jaringan adiposa diduga berperan dalam regulasi metabolisme maternal dan resistensi insulin selama kehamilan. Adipositokin, termasuk leptin,

adiponektin, *Tumor Necrosis Factor- alpha*, IL-6, resistin, visfatin dan apelin ini diproduksi intrauterine. Adiponektin ini mempunyai efek sensitisasi insulin dengan cara menurunkan trigliserida jaringan yang mengganggu aktivasi *insulin-stimulated phosphatidylinositol 3-kinase* dan translokasi *Glucose transporter 4* (GLUT-4) serta *uptake* glukosa. Selain itu, TNF-alpha juga merupakan predictor dari resistensi insulin selama kehamilan dan ditemukan konsentrasinya rendah pada awal kehamilan, dan menjadi tinggi pada akhir kehamilan. Hal ini sejalan dengan sensitivitas insulin yang terus menurun pada akhir kehamilan. Sebagai tambahan, TNF-alpha ini juga menurunkan kadar adiponektin di adiposit (Kaaja dan Ronnema, 2009).

#### 2.3.4 Komplikasi

Pada DM yang tidak terkontrol atau tidak segera ditangani dapat terjadi komplikasi metabolik akut maupun komplikasi vaskuler kronik, baik mikroangiopati maupun makroangiopati. Di Amerika Serikat, DM merupakan penyebab utama dari end-stage renal disease (ESRD), nontraumatic lowering amputation, dan adult blindness. Sejak ditemukan banyak obat untuk menurunkan glukosa darah, terutama setelah insulin ditemukan, angka kematian penderita diabetes akibat komplikasi akut menurun drastis. Kelangsungan hidup penderita diabetes lebih panjang dan diabetes dapat dikontrol lebih lama. Komplikasi kronis akibat diabetes yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kerusakan organ-organ tubuh diantaranya (Ndaha, 2014):

- Kerusakan saraf (neuropati)
- Kerusakan mata (retinopati)
- Kerusakan ginjal (nefropati)
- Penyakit jantung koroner
- Stroke
- Hipertensi
- Penyakit paru
- Infeksi
- Gangguan saluran cerna
- Penyakit pembuluh darah perifer
- Gangguan pada hati

#### 2.3.5 Penatalaksanaan

Begitu banyaknya komplikasi kronik yang dapat terjadi akibat DM tipe-2 yang sebagian besar menyebabkan kerusakan organ vital yang dapat fatal, maka tatalaksana DM tipe-2 memerlukan terapi agresif untuk mencapai kendali glikemik dan kendali faktor risiko kardiovaskular. Dalam Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan DM tipe 2 di Indonesia 2011, penatalaksanaan dan pengelolaan DM menitikberatkan pada 4 pilar penatalaksanaan DM, yaitu (Ndraha, 2014):

- Edukasi
- Terapi gizi medis
- Latihan jasmani
- Intervensi farmakologis



## 2.4 Tinjauan Umum Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K)

Daun Kenikir adalah istilah *Cosmos caudatus* H.B.K yang dikenal oleh masyarakat Indonesia dan Ulam Raja adalah istilah daun kenikir yang dikenal oleh masyarakat Malaysia. Daun kenikir merupakan tumbuhan tropis yang berasal dari Amerika Latin tetapi daun kenikir ini juga tumbuh secara liar di Indonesia, Malaysia dan negara Asia Tenggara lainnya (Cheng *et al.* 2015).

### 2.4.1 Klasifikasi Daun Kenikir

Kingdom	:	Plantae	
Subdivision	:	Angiospermae	
Class	:	Dicotyledonae	
Order	:	Asterales	
Family	:	Asteraceae	
Genus	:	<i>Cosmos</i>	
Species	:	<i>Cosmos caudatus</i>	H.B.K (Cancer Chemoprevention Research Center UGM, 2010).



(Yosri, 2015)

Gambar 2.4  
*Cosmos caudatus* H.B.K

#### 2.4.2 Morfologi Daun Kenikir

Daun kenikir merupakan jenis semak dengan tinggi 75-100 cm. Daun ini memiliki batang yang tegak, persegi panjang, membujur beralur, bercabang, hijau keunguan tersegmentasi dan memiliki bau yang khas. Daunnya majemuk, menyirip berbagi, ujung runcing, tepi rata, panjang 15-25 cm dan berwarna hijau. Bunga pada daun kenikir majemuk, dengan bentuk kepala di ujung batang, batangnya memiliki panjang  $\pm 25$  cm, mahkotanya terdiri dari delapan kelopak, panjang  $\pm 1$  cm, merah, benang sari bentuk tabung, kepala sari coklat gelap, putik berambut, kuning-hijau, merah. Buah nya keras, berbentuk jarum, ujung berambut, hijau muda setelah coklat gelap. Biji keras, kecil, bentuk jarum, panjang  $\pm 1$  cm dan berwarna hitam. Daun kenikir ini memiliki akar tunggang dan berwarna putih (Cancer Chemoprevention Research Center UGM, 2010).

### 2.4.3 Kandungan Daun Kenikir

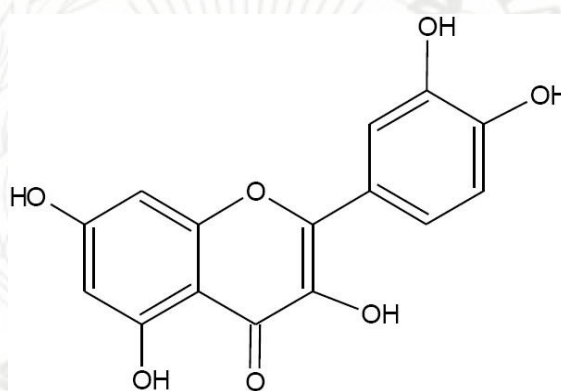
Studi pendahuluan yang menjelaskan tentang kandungan fitokimia daun kenikir yang diekstrak menggunakan etanol dan pelarut lain menunjukkan adanya senyawa aktif flavonoid, saponin, terpenoid, alkaloid, tanin dan minyak atsiri yang berpotensi sebagai antimikroba (Harborne, 1998 dalam Rasdi dkk, 2010). Selain itu, daun kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K) juga merupakan tanaman obat yang memiliki kandungan antioksidan yang kuat. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa daun kenikir ini mengandung asam askorbat (108,8 mg / 100 mg), quercetin (51,28 mg / 100 mg), asam klorogenat (4,54 mg / 100 mg), asam caffeic (3,64 mg / 100 mg), dan antosianin ( 0.78 mg / 100 mg) (Cheng *et al*, 2015).

#### 2.4.3.1 Quercetin

Quercetin adalah salah satu zat aktif kelas flavonoid. Quercetin dan glikosidanya berada dalam jumlah sekitar 60-75% dari flavonoid. Bila vitamin C mempunyai aktivitas antioksidan 1, maka quercetin memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi yaitu 4,7. Flavonoid merupakan sekelompok besar antioksidan yang bernama polifenol yang terdiri dari antosianin, biflavon, katekin, flavanon, flavon dan flavonol. Quercetin termasuk dalam jenis flavonol (Waji dan Sugrani, 2009).

#### 2.4.3.2 Pengaruh Quercetin sebagai Antioksidan

Quercetin yang termasuk dalam jenis flavonol, ketika bereaksi dengan radikal bebas quercetin mendonorkan protonnya dan menjadi senyawa radikal. Elektron yang tidak berpasangan yang dihasilkan didelokalisasi oleh resonansi hal ini membuat senyawa quercetin radikal memiliki energi yang sangat rendah untuk menjadi radikal yang reaktif (Waji dan Sugrani, 2009).



(Sharma and Gupta, 2010)

Gambar 2.5  
Struktur quercetin

Senyawa quercetin memiliki tiga gugus yang membantu dalam menjaga kestabilan dan bertindak sebagai antioksidan ketika bereaksi dengan radikal bebas antara lain :

1. Gugus O-dihidroksi pada cincin B
2. Gugus 4-oxo dalam konjugasi dengan alkena 2,3
3. Gugus 3- dan 5- hidroksil

Gugus fungsi tersebut mendonorkan elektron kepada cincin yang akan meningkatkan jumlah resonansi dari struktur benzene senyawa quercetin (Waji dan Sugrani, 2009).

#### 2.4.3.3 Pengaruh Quercetin terhadap Kerusakan Sel Beta Pankreas

Quercetin yang merupakan bagian dari senyawa flavonoid merupakan antioksidan yang mampu menurunkan stress oksidatif dan mengurangi ROS. Oleh karena itu, quercetin yang termasuk jenis flavonoid ini mampu menimbulkan efek protektif terhadap sel beta pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin (Aguirre *et al.* 2011).

## 2.5 Aloksan

### 2.5.1 Definisi dan Sifat Kimia

Aloksan sangat sering digunakan sebagai bahan kimia diabetogenic di beberapa penelitian terutama mengenai diabetes. Aloksan adalah analog dari glukosa yang beracun yang secara istimewa dapat terakumulasi di sel beta pankreas melalui transporter glukosa (GLUT2). Aloksan menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam suatu reaksi siklus redoks dengan hasil reduksinya yaitu asam dialuric. Salah satu hasil dari autoksidasi asam dialuric adalah radikal hidroksil. Radikal inilah yang menyebabkan matinya sel-sel beta pankreas (Lenzen, 2008).

Nama lain dari aloksan adalah 2,4,5,6-Tetraoxypyrimidine; 2,4,5,6-pyrimidinetetrone. Rumus kimia aloksan adalah  $C_4H_2N_2O_4$  dan merupakan turunan asam barbiturat. Aloksan termasuk asam lemah yang



bersifat hidrofilik, tidak stabil dan waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu 37°C adalah 1,5 menit (Lenzen, 2008).

### 2.5.2 Mekanisme Kerja Aloksan

#### a. Pengaruh Aloksan terhadap Kerusakan Sel Beta Pankreas

Aloksan memiliki bentuk molekul yang mirip dengan glukosa (glukomimetik). Sehingga ketika aloksan diinduksikan ke tubuh tikus, maka glukosa transpoter GLUT 2 yang ada di dalam sel beta pankreas akan mengenali aloksan sebagai glukosa, dan aloksan akan dibawa menuju sitosol. Di dalam sitosol, aloksan akan mengalami reaksi redoks yang menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Terbentuknya ROS akan menyebabkan depolarisasi membran sel beta dan peningkatan  $\text{Ca}^{2+}$ , sehingga sitosol akan mengaktifasi berbagai enzim yang menyebabkan peroksidasi lipid, fragmentasi DNA, dan fragmentasi protein. Akibatnya sel beta pankreas menjadi nekrosis, sehingga fungsinya untuk sintesis dan sekresi insulin menurun (Lenzen, 2008).

Menurut Suarsana, dkk (2010) mengemukakan bahwa efek senyawa aloksan terhadap sel beta menyebabkan nekrosis dan degenerasi sekitar 40-50% sel beta mengalami nekrosis. Selain nekrosis, menurut Suarsana, dkk (2010) juga menyatakan bahwa terdapat deposisi amiloid sekitar 60-70% di dalam sel beta pulau Langerhans yang termasuk patogenesis DM tipe 2.

#### b. Inhibisi Glukokinase

Penghambatan selektif sekresi insulin yang diinduksi glukosa merupakan efek patofisiologi utama dari reaktivitas kelompok thiol dari aloksan. Glukokinase (*heksokinase IV*) adalah enzim thiol yang paling

sensitif dalam sel beta dengan setengah konsentrasi hambat maksimal dalam 1-10  $\mu\text{mol/l}$  jangkauan. Pada konsentrasi yang lebih tinggi, aloksan dapat menghambat banyak enzim fungsional penting, serta protein lain dan fungsi seluler. Penghambatan glukokinase mengurangi oksidasi glukosa dan generasi ATP sehingga menekan sinyal ATP yang memicu sekresi insulin. Penghambatan glukokinase dicapai dalam waktu 1 menit dari paparan aloksan. Penghambatan sekresi insulin yang diinduksi glukosa hanya berlangsung sementara (1-2 menit) kemudian terjadilah stimulasi sekresi insulin segera setelah terpapar aloksan. Efek ini dapat dijelaskan oleh penurunan awal konsumsi ATP yang dihasilkan dari blokade fosforilasi glukosa oleh glukokinase. Hasil blokade fosforilasi tersebut menghasilkan peningkatan sementara ATP dalam sel beta dan memicu pelepasan insulin sementara. Penghambatan sekresi insulin setelah terpapar aloksan dibatasi untuk yang diinduksi oleh glukosa dan yang epimer, mannose, yang keduanya menginduksi sekresi insulin melalui interaksi dengan glukokinase (Lenzen, 2008).

#### c. Toksisitas Sel Beta dan Diabetogenesis Aloksan

Aloksan memiliki bentuk molekul yang mirip dengan glukosa (glukomimetik). Sehingga ketika aloksan diinduksikan ke tubuh tikus, maka glukosa transpoter GLUT 2 yang ada di dalam sel beta pankreas akan mengenali aloksan sebagai glukosa, dan aloksan akan dibawa menuju sitosol. Di dalam sitosol, aloksan akan mengalami reaksi redoks yang menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Terbentuknya ROS akan menyebabkan depolarisasi membran sel beta dan peningkatan  $\text{Ca}^{2+}$ ,

sehingga sitosol akan mengaktivasi berbagai enzim yang menyebabkan peroksidasi lipid, fragmentasi DNA, dan fragmentasi protein. Akibatnya sel beta pankreas menjadi nekrosis, sehingga fungsinya untuk sintesis dan sekresi insulin menurun (Lenzen, 2008).

